AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER
UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Veröffentlicht im Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie Bd. LXX.

Ein Beitrag zur Wirkung der Opium-Alkaloide unter besonderer Berücksichtigung des Pantopons.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM VON

Dr. CARL JACOBJ

o. ö. Professor der Medizin und Vorstand des Pharmakologischen Instituts in Tübingen

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN

VORGELEGT VON

OTTO BARTH

Medizinalpraktikant aus Stuttgart

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1912.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER
UNIVERSITÄT TÜBINGEN

Veröffentlicht im Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie Bd. LXX

Ein Beitrag zur Wirkung der Opium-Alkaloide unter besonderer Berücksichtigung des Pantopons.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM VON

Dr. CARL JACOBJ

o. ö. Professor der Medizin und Vorstand des Pharmakologischen Instituts in Tübingen

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VORGELEGT VON

OTTO BARTH

Medizinalpraktikant aus Stuttgart

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Ref. Prof. Dr. C. Jacobj.

November 1912.

Lebenslauf.

Ich, Otto Emil Barth, wurde am 31. Oktober 1887 in Stuttgart als Sohn des Kaufmanns Friedrich Barth und seiner Gemahlin Minna geb. Gmelin geboren. Ich besuchte eine private Vorschule und das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium zu Stuttgart, die Lateinschule in Göppingen und die Seminarien in Schöntal und Urach. Nach Erlangung des Reifezeugnisses im Sommer 1906 begab ich mich an die Universität Tübingen. Dort genügte ich vom 1. April 1907 ab im 10. Württbg. Infanterie-Regiment Nr. 180 I. Batl. IV. Komp. als Einjährig-Freiwilliger meiner Militärdienstpflicht mit der Waffe und wurde am 1. Oktober 1907 als Einjährig-Gefreiter entlassen. Im Mai 1910 wurde ich zum Feldunterarzt befördert. Ich besuchte des weiteren die Universität Freiburg i. B., wo ich im Winter 1908/09 die ärztliche Vorprüfung bestand, ferner Kiel und München, kehrte im Sommer 1910 nach Tübingen zurück und machte dort im Herbst 1911 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg. Am 1. Januar 1912 begann ich die Ableistung des praktischen Jahres als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Poliklinik zu Tübingen bei Prof. Dr. Otfried Müller und machte gleichzeitig meine Doktordissertation am Pharmakologischen Institut unter Leitung von Prof. Dr. Jacobj. Vom 1. Juli ab war ich in der dortigen Hautklinik bei Prof. Dr. Linser tätig und befinde mich seit 1. September auf der Psychiatrischen Klinik bei Prof. Dr. Gaupp.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Die zur Zeit vorliegenden pharmakologischen Untersuchungen über das Opium und seine Alkaloide haben bekanntlich zu dem Ergebnis geführt, daß neben dem die typische Opiumwirkung bedingenden und in seiner Menge (8 bis 20 Proz.) die übrigen Alkaloide in der Regel erheblich überwiegenden Morphin sich allerdings auch einige Alkaloide wie das Thebain im Opium finden, welche aber zumeist nur in sehr geringer Menge (unter 1 Proz.) vorkommend, eine dem Strychnin gleichartige Steigerung der Reflexerregbarkeit bei nur geringer narkotischer Wirkung entfalten, sodaß sie pharmakologisch zur Gruppe des Strychnins gerechnet zu werden pflegen. Bei den übrigen in ihrer Wirkung zwischen dem Morphin und Thebain stehenden Alkaloiden ergaben diejenigen, welche in größerer Menge vorkommen, ein so starkes Hervortreten des narkotischen Charakters und eine so wenig reflexsteigernde Wirkung, daß man den Gesamteffekt der im Opium enthaltenen Alkaloide dem des Morphins therapeutisch gleichsetzen zu dürfen glaubte. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei dem Gebrauch des Opiums im Vergleich zur subkutanen Morphin-Injektion durch die verzögerte Resorption im Darm Bedingungen gesetzt werden, die das Wirksamwerden der Alkaloide beeinträchtigen, und daß es auch bei innerlicher Aufnahme des Opiums dadurch zu einer protrahierten Wirkung kommen muß, da die neben den Alkaloiden in dem Rohprodukt enthaltenen Substanzen des Opiums die Resorbierbarkeit jener herabsetzen. Die letzteren Momente haben das Opium für die lokale Beeinflussung des Darms, sowie für die Unterhaltung einer schwachen,

Die Literatur ist am Schluß der Arbeit zusammengestellt.

länger anhaltenden, allgemeinen Narkosewirkung deshalb geeigneter als das Morphin erscheinen lassen, während dieses letztere mit der Möglichkeit der subkutanen Injektion und der so sehr schnell folgenden Resorption auch bei innerer Aufnahme vom Darm aus den Vorteil einer schnellen Entfaltung der narkotischen Allgemeinwirkung bietet.

Nun hat neuerdings Prof. Sahli in Bern die Beobachtung gemacht, die auch von anderer Seite bestätigt wurde, daß doch bei der praktischen Verwendung vielfach Morphin und Opium im klinischen Wirkungsbilde Unterschiede zeigen, welche als weitergehend erscheinen, als man dies nach obiger Auffassung annehmen konnte. Dies veranlaßte Prof. Sahli dazu, die Firma Hoffmann La Roche u. Co. in Grenzach b. Basel anzuregen, ein Präparat herzustellen, das die im Opium enthaltenen Alkaloide in gleichartiger Salzform, aber befreit von den sonstigen Bestandteilen des Opiums enthält. Dem Chemiker dieser Fabrik, Herrn Dr. Schärges gelang es, dieser Forderung zu entsprechen, indem er die Gesamtalkaloide des Opiums in Form eines Gemenges ihrer salzsauren Salze in haltbarer, wasserlöslicher und subkutan resorbierbarer Form isolierte. Dieses Präparat wurde, nachdem es mit Erfolg von Sahli in der Praxis verwendet war, und er in einer Veröffentlichung über die mit demselben erzielten Ergebnisse berichtet hatte, unter der Bezeichnung „Pantopon“ 1909 bekanntlich in den Handel gebracht, und wird dasselbe seitdem von Ärzten viel und gern verwendet.

Werfen wir einen Blick auf die zurzeit über das Pantopon vorliegenden, sehr zahlreichen klinischn Mitteilungen und suchen aus denselben festzustellen, welche Vorzüge das Pantopon einerseits gegenüber dem Opium, andererseits gegenüber dem Morphin nach Ansicht der dasselbe praktisch verwendet habenden Kliniker und Ärzte haben soll, so müssen wir uns folgendes hinsichtlich der angegebenen Vorzüge und Nachteile des Pantopons zunächst klarmachen.

Es ist selbstverständlich, daß einzelne Vorteile des Präparates gegenüber dem Opium nur darauf beruhen, daß das Pantopon die im Opium enthaltenen Alkaloide in Form der leichtlöslichen salzsauren Salze enthält, ohne daß eine besondersartige Wirkung des Alkaloidgemisches im Vergleich zum Opium oder Morphin dabei in Frage zu kommen braucht. Wenn nämlich der Kombination der gesamten im Opium enthaltenen Alkaloide wirklich in ihrer Wirkung Vorzüge gegenüber dem Opium und dem reinen Morphin zukommen, so bildet das Pantopon begreiflicherweise für die Therapie schon an sich den Vorteil, daß sich diese mit dem leicht in Wasser löslichen und subkutan

absorbierbaren Gemisch der Alkaloidsalze leichter und schneller werden zum Ausdruck bringen lassen, als es beim Opium und seinen galenischen Präparaten, dem Extrakt und der Tinktur, der Fall ist und daß, wenn wirklich die Gleichheit der Zusammensetzung des Gemenges als solchem als sicher angenommen werden könnte, eine genaue Dosierung jener eventl. eigenartigen Wirkung des Gemenges ermöglicht wäre; allerdings wird man in letzterer Hinsicht Zweifel hegen können, ob der Art der Herstellung des Präparates entsprechend eine wirkliche Gleichheit des Gehaltes des Pantopons an den verschiedenen Nebenalkaloiden von der Fabrik überhaupt gewährleistet werden kann. Erfahrungsgemäß ist ja der Gehalt des Opiums sowohl an Morphin als vor allem auch an Nebenalkaloiden nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen, zumal bei Bezug der Droge aus verschiedenen Ländern, aber auch bei Bezug aus der gleichen Quelle, denn es scheinen doch je nach den Jahrgängen Schwankungen vorzukommen, die schwer zu übersehen sind. Es wird deshalb von vornherein gut sein, wenn man sich darüber klar ist, daß mit unvorherzusehenden Ungleichheiten im Gehalt der Nebenalkaloide und ihrer Wirkung bei den experimentellen Untersuchungen, wie bei der klinischen Anwendung eventl. gerechnet werden muß, wenn schon die Firma Hoffmann, La Roche u. Co. Schwankungen in dieser Richtung dadurch zu begegnen bemüht ist, daß sie der Herstellung des Pantopons ein Opiumgemisch zu Grunde legt, welches wenigstens in seinem Morphingehalt konstant ist, indem es den Forderungen der Pharmakopöe entsprechend, 10 Proz. desselben enthält. Wie wir später sehen werden, wäre es aber doch denkbar, daß manche der Widersprüche, die sich bereits bei den klinischen Beobachtungen über Pantopon-Wirkungen ergeben haben, doch auf gewisse Ungleichheiten des Gehaltes an Nebenalkaloiden zurückzuführen sind, besteht doch stets eine gewisse Unsicherheit in der Wirkung bei Präparaten, welche keine einheitlichen chemischen Substanzen darstellen, sondern Gemische verschiedener wirksamer Substanzen, deren absolute Konstanz nicht gewährleistet werden kann. Es muß deshalb vom wissenschaftlich pharmakologischen Standpunkt dahin gestrebt werden, solche Gemische möglichst aus der ärztlichen Praxis auszuschalten und durch in ihren Wirkungen gesichert und klar zu übersehende Präparate zu ersetzen. Das Pantopon ist nun von inneren Medizinern, Chirurgen, Geburtshelfern und Frauenärzten, sowie von Psychiatern gleich nach seiner Einführung in die Medicin in ausgedehnter Weise als Ersatz, teils für Morphin, teils für Opium und seine gallenischen Präparate herangezogen worden.

Die mir bekannt gewordenen und von mir verwerteten Arbeiten, so weit ich solche im Original einzusehen Gelegenheit hatte, sind am Schluß der Arbeit aufgeführt und möge hier auch auf diese Zusammenstellung verwiesen sein.

Ein klares Bild über die mit dem Pantopon gemachten klinischen Erfahrungen läßt sich aus der bereits sehr umfangreichen Literatur zunächst kaum gewinnen, vielmehr finden sich in den Angaben der einzelnen Autoren noch zahlreiche Widersprüche, die der Aufklärung bedürfen, diese wird aber, wenn überhaupt, erst auf Grund eingehender Kenntnis der Wirkungsverhältnisse der Bestandteile des Pantopons und Opiums zu ermöglichen sein.

Bezüglich der narkotischen, resp. sedativen Wirkung gibt Sahli an, daß es subkutan gegeben weniger leicht Erregungszustände hervorrufe als das Morphin. Ferner, daß es per Os gegeben bei Erregungszuständen (im Delirium tremens, meningitischen Kopfschmerzen) besser wirke als das Morphin in gleicher Dosis. Nach Ewald bewirkt es gelegentlich Aufregungszustände, verdient aber als Schlafmittel den Vorzug vor Morphin, Veronal, Medinal, Validol und Baldrian. Hallervorden und Pertik betonen, daß es bei Tuberkulose von längerer und anhaltenderer Wirkung auf das psychische Wohlbefinden sei, als das Morphin. Von psychiatrischer Seite (Becker) wird angegeben, daß es bei maniakalischen Zuständen völlig wirkungslos, bei Depressionen dem Opium ebenbürtig ist. Haymann fand es bei nervöser Schlaflosigkeit wenig wirksam, während Heimann in der gynäkologischen Praxis ihm bei solcher gleiche Wirkung nachrühmt wie dem Sulfonal und Trional, während die Nachteile dieser in der Wirkung ihm fehlen sollen.

Bei geburtshülflichen und chirurgischen Operationen ist es analog dem Morphin zur Unterstützung der Narkose verwendet worden, auch in Kombination mit dem Scopolamin zur Erreichung des Dämmerschlafs z. B. unter der Geburt. Dabei wird mehrfach betont, daß seine Wirkung der des Morphins überlegen ist. Im Gegensatz zum Morphin und den Opiaten soll es zwar die Wehenschmerzen beseitigen, nicht aber Wehenschwäche erzeugen (Graefenberg und andere). Im besonderen weichen auch hier die einzelnen Angaben nicht unbedeutend voneinander ab. Aus der hiesigen gynäkologischen Klinik stellte uns Herr Dr. Holzbach freundlichst die Ergebnisse einer eingehenden statistischen Untersuchung zur Verfügung, welche von ihm veranlaßt worden war und demnächst veröffentlicht werden wird. Aus der vergleichenden Zusammenstellung mehrerer 100 Fälle, bei welchen teils Morphin mit Scopolamin, teils Pantopon-Scopolamin

zur Verwendung gelangte, ergab sich, daß die Nebenwirkungen (Unruhe, Stöhnen, Schmerzäußerungen, Bauchpressen, Würgen, Erbrechen, Lungenkomplikationen) bei Pantopon-Scopolamin-Anwendung prozentuarisch entschieden geringer als bei Morphin-Scopolamin sind. Es zeigte sich aber auch, daß dekrepide Frauen offenbar gegen Pantopon-Scopolamin besonders empfindlich sind. Es kam hier in 5 Fällen zu Kollaps und in 12 Fällen zu Atemstörungen mit auffallend verlangsamter und oberflächlicher Atmung, welche zweifellos auf das Pantopon-Präparat zurückgeführt werden. Als nachteilige Folgen für das Kind werden von einzelnen Autoren Sinken der kindlichen Herztöne, Oligopnoe und Asphyxie angegeben. Die analgetische Wirkung des Pantopons empfahl Ewald bei Diabetikern. Göbelin hebt einerseits eine längere Wirkungsdauer dem Morphin gegenüber hervor, was namentlich bei Karcinom zu statten komme, betont aber andererseits, daß seine analgetische Wirkung wesentlich geringer und weniger verläßlich als die des Morphins sei. Heimann verwendet es in der Gynäkologie nach Laparotomien am gleichen oder dem folgenden Tage zur Schmerzstillung, wobei der schmerzhafte, anhaltende Flatusverhalt am 1. u. 2. Tage, ebenso die sonst beim Morphin beobachteten Nebenwirkungen (Erbrechen etc.) wegfallen sollen.

Kafemann und Spira fanden die lokale Applikation des Pantopons von guter Wirkung bei Sensibilitätsneurosen von Nase, Rachen etc. Eine lokal anaesthetische Wirkung kommt nach ihm dem Mittel nicht zu, doch wird es von den Schleimhäuten aus resorbiert.

Sahli hebt die stärkere, blutstillende Wirkung des Pantopons dem Morphin bei Husten gegenüber hervor. Hallervorden und Pertik verwenden es gerne zur Verminderung des Hustenreizes, auch bei Kehlkopftuberkulose, in Fällen, wo Codeïn und Heroïn fast wirkungslos waren, ferner zur Beseitigung dyspnoïscher Zustände und bei Hämoptysen. Auch Döblin gab Pantopon zur Beseitigung des Hustenreizes in Fällen, wo Morphin nicht wirkte, mit gutem Erfolg.

Die Wirkungen des Pantopons auf den Magen-Darmkanal scheinen der des Opiums entsprechend zu sein. Sahli empfiehlt eine Anwendung als Antidiarrhoicum in der Weise, daß es in den nüchternen Magen in relativ großen Mengen aufgenommen wird, da kleine Mengen in den vollen Magen und die subkutane Verabreichung keine stopfende Wirkung entfalten. Bei der subkutanen Injektion trat wesentlich seltener Erbrechen auf als beim Morphin, Hallervorden und Pertik verwenden es bei Darmtuberkulose. Zollinger bevorzugte es als Antidiarrhoicum bei einer Typhusepidemie vor der Tinctura Opii wegen seiner sicheren Wirkung und leichteren Dosierbarkeit.

Entgegen den Angaben Sahlis' hat Döblin das Pantopon auch subkutan mit gutem Erfolg gegen Diarrhoëen gegeben und bevorzugt es deshalb in solchen Fällen, wo wegen Brechneigung Opium nicht gegeben werden kann (Koliken, Perityphlitis etc.). Nach Heimann wurde der Stuhlgang durch Gaben per Os regelmäßig angehalten, bei subkutaner Injektion nicht nennenswert beeinflußt. Eine Verhaltung der Flatus wie nach Morphin, wenn es zur Schmerzstillung auf Laparotomien gegeben wurde, trat nie auf (Heimann).

Bezüglich der wichtigen Frage, ob eine Gewöhnung an das Mittel wie bei Morphin eintritt, bemerkt Haymann, daß sie zwar vorkommt (Pantoponhunger, Euphorie, Abstinenzerscheinungen), aber wesentlich seltener ist als beim Morphin. Der Appetit war dabei nicht wesentlich verschlechtert (NB. Ist auch beim Morphinisten auf lange Zeit gut!). Nach Dornblüth sind die Abstinenzerscheinungen beim Pantopon geringer als beim Morphin. Auch die Gewöhnung war leichter zu beseitigen, und er verwandte es deshalb auch mit gutem Erfolg bei der Morphiumentziehung an Stelle des Opiums. Die mehrfach berichteten Pantoponvergiftungen beruhen nach Winternitz stets auf Atemstörung infolge Herabsetzung der Empfindlichkeit resp. Lähmung des Atemzentrums und werden von ihm auf den Morphingehalt des Präparats zurückgeführt.

Überblickt man nun diese von seiten der Kliniker mit dem Pantopon gemachten Erfahrungen, so gewinnt man allerdings den Eindruck, daß sowohl zwischen Morphin und Pantopon als zwischen Opium und Pantopon ein gewisser Unterschied in der Wirkung besteht, der sich aber nicht scharf präzisieren läßt und offenbar Schwankungen unterworfen ist, welche mit von dem wechselnden Gehalte des Pantopons an den einzelnen Nebenalkaloiden des Opiums abhängen.

Überblickt man den Gehalt der verschiedenen Opiumsorten an den wichtigsten Alkaloiden, wie er sich aus den folgenden Zahlen ergibt, welche aus verschiedenen pharmazeutischen Handbüchern zusammengestellt sind:

Morphin 2,7—22,8 Proz.	Narkotin 2—12 Proz.
Codeïn 0,2—1 Proz.	Papaverin 0,5—1 Proz.
Narceïn 0,1—0,4 Proz.	Thebaïn 0,15—0,5 Proz.;

so ist es klar, daß neben dem Morphin das Narkotin, das vornehmlich seiner Menge nach für die Wirkung des in Frage kommenden Nebenalkaloid ist, während Codeïn, Papaverin, Narceïn an Gehalt schon erheblich zurückstehen. Es sind nun zunächst schon Untersuchungen angestellt worden, um festzustellen, wie sich die Wirkung

des Morphins quantitativ ändert, wenn man sie mit den einzelnen Nebenalkaloiden kombiniert. Man hat festzustellen sich bemüht, ob hierbei eine einfache Summation der Wirkungen oder etwa eine Potenzierung des Effektes resultiert. Man ging dabei von dem Gedanken aus, daß bei gleicher Art des Angriffspunktes der Wirkung zweier Substanzen einfache additive Steigerung des Effekts eintreten werde, daß dahingegen im Falle daß jede Substanz einen besonderen Angriffspunkt besitzt, ein über den additiven hinausgehender Effekt eintreten könne.

Die Untersuchungen, welche in diesem Sinne ausgeführt wurden haben zum Teil zu sich widersprechenden Ergebnissen geführt. Es erscheinen auch gerade bei den Opiumalkaloide die Verhältnisse für eine derartige vergleichende Betrachtung nicht sehr geeignet zu liegen, da sie, wie schon erwähnt, in sich zwei ganz ververschiedene Wirkungsseiten einschließen, nämlich neben der im Morphin überwiegenden narkotischen, die im Thebain klar sich zeigende reflexsteigernde, tetanisierende Wirkung. Es ist aber klar, daß bei einem genaueren Vergleich schon der Wirkung der reinen Alkaloide unter sich es vor allem wichtig ist, festzustellen, wie hinsichtlich des Hervortretens dieser beiden Wirkungsseiten sich die einzelnen Alkaloide verhalten, daß aber auch die Kenntnis der Verhältnisse dieser Wirkungsfaktoren im einzelnen Alkaloid für die Beurteilung und das Verständnis des Effektes der Kombination zweier oder mehrerer solcher Alkaloide nicht zu entbehren ist.

Nun liegen allerdings ältere Untersuchungen vor, welche die Opiumalkaloide nach dem Überwiegen der narkotischen oder tetanisierenden Wirkung zu ordnen versuchen. So die Untersuchung vor allem von Claude Bernard, v. Schröder und andern. Indessen gehen hier die Ansichten schon über die Reihenfolge sehr auseinander, wie aus dem Umstande hervorgeht, daß z. B. Claude Bernard als das am stärksten narkotisierende das Narcein, dann das Morphin, weiter das Codein, Narkotin, Papaverin und schließlich das Thebain ansieht, während Baxt das Papaverin als das am stärksten narkotisch wirkende, Schmiedeberg und v. Schröder das Morphin als das narkotisch an erster Stelle stehende betrachten und Schmiedeberg dem Narcein eine narkotische Wirkung überhaupt abspricht. Die für diese Beurteilung zugrunde liegenden Versuche sind aber nicht in der nach den derzeitigen Begriffen nötigen systematischen Weise durchgeführt, und vor allem ist mit Rücksicht auf die Dosierung, das Gewicht des Frosches, die Froschart usw. nicht entsprechend in Rücksicht gezogen, sondern die Aufstellung der Reihe ist offenbar

gegründet auf den allgemeinen Eindruck der Ergebnisse der Froschversuche im allgemeinen.[1])

Prof. Jacobj forderte mich deshalb auf, zunächst einmal die beiden Hauptalkaloide das Morphin und Narkotin in dieser Richtung am Frosch möglichst genau zu untersuchen und beide untereinander mit dem Pantopon in ihrem Wirkungsbilde hinsichtlich des gesamten Verlaufes der Wirkungen bei verschiedenen Dosen und unter besonderer Berücksichtigung gerade auch des Hervortretens und Verschwindens der Reflexwirkung zu vergleichen. Wir legten diesen unseren Versuchen hinsichtlich des Morphins und Narkotins vor allem die Untersuchungen von Witkowsky[2]) und v. Schröder zugrunde.

Zu unseren Versuchen wurden Frösche, R. temp., und zwar mußten leider Sommerfrösche, benutzt werden, welche nicht sehr kräftig und auch in der Ernährung nicht ganz gleich waren. Es war deshalb die Dosierung pro g Tier unerläßlich.

Um eine möglichst schnelle, gleichmäßige Resorption für den Vergleich zu erzielen, wurde, soweit möglich, immer die gleiche Flüssigkeitsmenge der Lösung auf den Bauch- und die beiden Seitenlymphsäcke verteilt injiziert und zwar stets in der von Jacobj angegebenen Weise, so daß von dem Boden der Mundhöhle die Kanüle zuerst in den Halslymphsack und durch diesen in den Bauch- oder die Seitenlymphsäcke eingeführt wird. Nur auf diese Weise ist man sicher, die beabsichtigte Dosierung genau zu erreichen. Die Tiere wurden auf einem Teller, auf dessen Boden ein stets feuchtgehaltenes Stück Fließpapier lag und täglich abgespült wurde, unter Glasglocken beobachtet.

Um den sogenannten Drehreflex am Frosch bequem beobachten zu können, wurde vom Diener des Instituts, Rademacher, eine kleine Drehscheibe hergestellt, auf welche der Teller mit dem Frosch gesetzt wurde, so daß bequem eine Rotierung des Tellers zu erzielen war, bei welcher der normale Frosch mit seinem Kopf reflektorisch sofort eine der Drehrichtung entgegengesetzte Bewegung ausführt. Diese Regulation der Kopflage verschwindet bei der Narkose oft sehr früh und wurde deshalb mit als eines der ersten Zeichen des beginnenden narkotischen Effektes verwendet.

Wie die folgende Tabelle zeigt, wurde unter Bestimmung der nach der Injektion verlaufenen Zeit der Beginn der Narkose, das heißt der Eintritt der einzelnen narkotischen Symptome, dann die Zeit der be-

1) Vergl. Cl. Bernard, Corupt. med. LIX 1864, p. 406. — Baxt, Arch. f. Anatom. u. Phys. 1869 p. 112. — Schmiedeberg, Pharmakolog. 1909 p. 128. Schröder, d. Arch. XVII, 96, 1883.

2) Dieses Arch. VII, 247, 1877.

Tabelle I.

Verlauf der Morphinwirkung bei Rana temporaria (Sommerfrösche 1912). Injektion stets in 3 Lymphsäcke. Gaben von 0,1 mg; 0,2 mg; 0,3 mg; 0,35 mg; 0,375 mg p. g Frosch waren völlig wirkungslos.

(Die kleingedruckten Zahlen bedeuten Minuten, die fettgedruckten Stunden.)

Dosis. Morph. hydr. i. mg. p. g. Frosch	Zahl der Versuche		Verschwinden des Drehreflexes nach Minuten	Bein wird nicht mehr angezogen nach	Rückenlage wird beibehalten nach	Atmung steht nach	Atmung kehrt wieder	Reflex-steigerung		Tetanus		Rückgehende Reflex-steiger. noch		Reflexsteigerung verschwunden	Vollständige Bewegungslosigkeit	Rückenlage wird nicht mehr ertragen	Bein wird wieder angezogen	Drehreflex wieder vorhanden, d. h. Tier normal	Tod
								schwach	stark	kurz	lang	stark	schwach						
0,4	7	1.	34	54	1,05											2,02	3,18	3,58	
		2.	22	18	15											1,02	1,20	1,30	
		3.	2,05															2,15	
		4.	1,01	1,31	1,22											1,43	2,15	2,26	
		5.	54	1,48	44											2,28	2,04	6,05	
		6.	59	1,38													1,55	2,07	
		7.	2,21		2,21											2,40		3,09	
0,45	3	1.	2,05	1,07	1,07			5,20						29 1/2		6,10	23,00	29 1/2	
		2.	1,19 1,00	48	1,19			4,35						15,00		2,06	15,00	15,00	
		3.	33	26	33—46			3,00	17,00	23,00		28 1/2	39,00	64,00		23,00	39,00	39,00	
0,5	8	1.	43	18	24			7,17						65,00		5,07	4,12	1,12	
		2.	19	16	16	40									30				41,00
		3.	55	1,02	1,08 24,00			2,24	18,00	18,00	24,00	54,10	56,08	70,90		4,57 46,00	46,00	66,00	

Tabelle I. (Fortsetzung.)

		4.	43	43	43			4,48						42,00		8,35	18,00	31,05	
		5.	58	19	24	3,22	4,17	2,26	7,45	18,00	41,00		64 1/2	72,00		72,00	64 1/2	64 1/2	
		6.	57	48	57			3,40						6,25		22,00	18,00	18,00	
		7.	56	1,14	2,15	3,04	4,24	5,29						48,00		20 1/2	28,00	48,00	
		8.	2,37	1,23	1,59			3,39						22,00		7,36	7,06	7,36	
0,6	4	1.	30	35	55	3,34	6,23	3,34	32,05	32,05			42,00	48,00		7,22	46,00	46,00	
		2.	17	17	24	2,27	3,18	2,18						24,00		7,20	5,03	18,00	
		3.	16	24	24	1,44									3,55				42,00
		4.	7	7	7	12		3,00						6,05	6,05				42.—48
0,7	6	1.	8	12	19	1,27	2,53	2,24						42,00		18,00	18,00	22,00	
		2.	22	22	15			2,52	7,10	7,55	22,00	42,00	55,00	65,00		(6,02) 54,10	55,00	65,00	
		3.	34	43	1,11	2,54	4,15	2,54	6,58	7,13		22,00	46,00	63,30		28,00	41,00	46,00	
		4.	37	17	22	1,58	2,29	2,29	18,00	18,00	30,00	66,00		69 1/2	69 1/2				96,00
		5.	18	11	18	1,35		1,18	3,18	4,11	5,51		6,35	7,16	7,16				48,00
		6.	24	23	19	2,10	5,12	2,15	5,25	8,50	18,00	67,30	70,00	72,00	72,00				96,00
0,8	4	1.	11	11	27	54		2,54	6,00	6,56	16,26	41,00	44,00	48,00	48,00				96,00
		2.	23	29	36	1,20		2,00			18,00	42,00		46,00	46,00				72,00
		3					22		10 1/2	12,00	15,00	94,00	97 1/4	108,00		112,00	114,00	144,00	
		4.	19	25	31	1,04		2,30	8,10	9,05	16,10	38,00	43,00	48,00	48,00				96,00
1,0	3	1.				50	12,00		10 1/2		12,00			50,00	50,00				130 1/2
		2.	13	15	15	1,12		1,58	6,30	10,08	11,40	28,00	30,00	34,00	34,00				66,00
		3.	17	22	27	1,28		2,05	10,20	12 1/2	13,50	29,00	30 1/2	32,00	32,00				66,00

ginnenden und sich steigernden Reflexerhöhung und endlich des Tetanusausbruchs notiert und dann ebenso der Rückgang der Reflexsteigerung und Narkose entweder bis zur vollen Genesung oder bis zum Tode festgestellt. Daß bei der gleichen Dosis der Verlauf häufig gewisse Schwankungen zeigt, kann, zumal bei dem zur Verfügung stehenden Froschmaterial, das unter der hohen Temperatur des Vorsommers 1911 gelitten hatte, nicht wundernehmen. Dennoch treten bei den verschiedenen Versuchsreihen, für welche ja die gleichen Versuchsbedingungen vorlagen, die Unterschiede deutlich hervor. Daß in dieser, wie in den folgenden Tabellen, zumal die Zeit des Eintritts der einzelnen Erscheinungen bei denselben Dosen in relativ weiten Grenzen schwankt, kann nicht auffallen, da bei solchen Versuchen, trotz des Bestrebens, die Resorptionsbedingungen möglichst gleich zu machen, Momente in Frage kommen, welche Schwankungen verursachen, die man nicht beherrscht, wie wir dies ja auch am Menschen selbst kennen.

Immerhin ergibt die Tabelle I in unzweifelhafter Weise, daß beim Morphin der Eintritt der narkotischen Wirkung sich zunächst alleine vor der Reflexsteigerung entwickelt und zwar bis zu dem Grade, daß der Frosch sich aus der Rückenlage nicht mehr umdreht. Erst mehrere Stunden später tritt die sich event. bis zum Tetanus steigernde erhöhte Reflexerregbarkeit hervor, welche meist über 24 Stunden anhält, während die narkotische Wirkung früher schwindet.

Eine Narkose bis zur völligen Erschlaffung ohne Reflexsteigerung der Tiere, wie sie Witkowsky angibt, haben wir nie gesehen, auch nicht an den wenigen mit Winterfröschen angestellten Versuchen.

Während die Hypnose bei 0,4 mg salzsaurem Morphin pro g Frosch sich isoliert entwickelt, tritt die Reflexsteigerung bei 0,45—0,5 mg p. g hervor und führt bei diesen Gaben event. auch schon zum Tetanus. Regelmäßig aber tritt der Tetanus erst bei 0,7 mg p. g auf. Die tödliche Gabe liegt zwischen 0,6—0,8 mg p. g und ebenso bedingen erst solche Gaben völlige Erschlaffung, die dann nach Schwinden der Reflexerregbarkeit in den Tod übergeht.

Wesentlich anders gestalten sich die Verhältnisss, wie die folgende Tabelle II zeigt, bei der Rana-Esculenta, von der ja auch sonst schon bekannt ist, daß sie zu der Reflexerregbarkeit mehr neigt, als die Temporaria.

Eine lähmende Wirkung bei 0,4 mg und 0,45 mg, wie an der Temporaria, tritt nicht ein. Diese Gaben sind vielmehr völlig wirkungslos, erst bei 0,5 mg p. g sieht man die ersten Zeichen der Hypnose,

Tabelle II.

Verlauf der Morphinwirkung bei Rana esculenta (Sommerfrösche 1912).
Die Dosis wurde stets auf drei Lymphsäcke verteilt injiziert.

Salz-Morphin Dosis mg pro g Frosch	Zahl der Versuche		Drehrefl. verschw. nach Min. resp. Std.	Bein nicht angezogen nach	Rückenlage beibehalten nach	Atmung steht nach	Atmung wieder nach	Reflexsteig.		Tetanus		Reflexsteig.		Reflexsteig. verschwund.	vollst. Bewegungslosigkeit nach	Rückenlage nicht beibehalten	Bein angezogen	Drehreflex	völlig normal	Exit. let.
								erste	starke	kurz	lang	stark	schw.							
0,35	1																			
0,4	1																			
0,45	2																			
0,5	3	1.	26½					3,17	27,35				49½	69½				48,00	69½	
		2.																		
		3.						3,42						31,00						
0,6	3	1.						2,47						48½					48½	
		2.	5,28					4,14	20,40	22,40	24,10	25,44	27,52	40,40				16,40	40,40	
		3.						3,38	26½	19½			28,00	51½					51½	
0,7	3	1.	6,12		3,02	17½		2,30	7,03	17½	20½	47½	48½	50½	50½					65,00
		2.				16,38		3,28	6,00	7,40	16,38	23,00	32½	24,00	24,00					48,00
		3.	5,58	8,25	2,55	5,13		2,55	7,20	9½	17,00	49½	65,00	69½		65,00	49½	49½	69½	
0,8	3	1.	5,04		2,45	2,28		2,14	7,52	8,13	8,28		8,40	17½	17½					66½
		2.	6,25		7,00	6,58		2,01	6,25	7,00	16½	55.16	64½	68½		64½		50½	68½	
		3.	5,21		4,12	3,53		2,25	8,15	9½				16½	16½					65,00
1,0	3	1.	4,25		2 27	2,27		1,50	6,57	7,50	8,10	8,25	8,39	17½	17½					47½
		2	5,38	7,00	7,00	6,22		1,39	5,30	7,00	16½	24,00	24,10	26½	26½					65,00
		3	4,50		5,22	3,10		1,58	6,28	7,40				16½	16½					65,00

Tabelle III.

Verlauf der Pantoponwirkung bei Rana temporaria (Sommerfrösche).

Die Lösung des salzsauren Pantopons wird stets auf drei Lymphsäcke verteilt injiziert.

Salzs. Pantop. Dosis mg pro g Tier	Zahl der Versuche		Drehreflex fehlt nach	Bein nicht angezogen	Rückenlage beibehalten nach	Reflexsteig. erste	Reflexsteig. starke	Tetanus kurz	Tetanus lang	Reflexsteig. stark	Reflexsteig. schw.	Reflexsteig. verschwund.	schlaffe Lähmung	Atmung steht	Atmung wieder	Rückenlage nicht beibehalten	Beine angezogen	Drehreflex	völlig normal	Exit. letalis
0,075	2	1.																		
		2.																		
0,1	3	1.																		
		2.			(38 bei 2-3×)	33					16,00	22,00				1,00			22,00	
		3.																		
0,15	3	1.	29	16	25—29	9	25	29	1,50	3,20	17,00	23		29	3,20	3,20	4,00	4,00	23	
		2.	16	21	27	16	33	39		2,58	5,20	7,04		33	2,58	3,44	3,20	3,20	7,04	
		3.	29	29		20						4,02						1,30	4,02	
0,2	3	1.	25	13	20	13	25	29	32	3,16	4,58	7,00		25	2,28	3 16	3,16	3,58	7,00	
		2.	5	5	12	12	30				3,14	40,00		30	2,54	7,00	7,00	17,00	40,00	
		3.	20	14	14	14	26	31	39	2,46	5 41	32,00		27	3,12	3,12	4,31	17,00	32,00	
0,3	3	1.	10	6	6	10	22	28		34	56	1,31	1,31	13						48,00
		2.	8	8	19	8	19	24	27	50	1,12	1,30	1,30	26						17
		3.	12	9	14	9	18	25	31	48	57	1,15	1,15	25						24
0,4	3	1.	8	8	10	10	15	22	25	34	40	55	55	22						17
		2.	5	2	5	7	20	22		29	35	1,40	1,40	20						17
		3.	7	13	13	7	16	18	23	31	38	60	60	16						17
0,45	2	1.	5	2	5	7	20	22		29	35	1,46	1,40	20						17
		2.	7	5	9	9	22	26	28	37	46	1,09	1,09	19						24
0,5	3	1.	6	6	6	8	12				34	45	45	8						24
		2.	4	1	4	4	8	12	16	34	41	51	51	12						17
		3.	5	3	5	5	9	13	18	39	45	58	58	9						17
0,53	2	1.	6	3	1	6	11	16	20	58	1,10	1,18	1,18	11						17
		2	4	2	4	4	9	15	19	33	38	52	57	9						24

Tabelle IV.

Verlauf der Pantoponwirkung bei Rana temporaria (Winterfrösche).

Die Dosis wurde, abgesehen von 0,15 mg, die in 1, 2 und 3 Lymphsäcke appliziert wurden, sonst stets nur in den Bauchlymphsack injiziert.

Salzs. Pantop. Dosis pro g Tier in mg	Zahl der Versuche	Drehreflex fehlt nach	Bein nicht angezogen	Rückenlage beibehalten nach	Reflexsteig. erste	Reflexsteig. starke	Tetanus kurz	Tetanus lang	Reflexsteig. stark	Reflexsteig. schw.	Reflexsteig. verschwund.	Vollständige Bewegungslosigkeit	Atmung steht	Atmung wieder	Rückenlage nicht beibehalten	Beine angezogen	Drehreflex	Völlig normal	Exit. letalis
0,1	4 Versuche ohne jede Wirkung																		
0,15	3 1				1,05						24,00							24,00	
in 1 Lymphs.					37						48							48	
in 2 Lymphs.	2.				35						48							48	
in 3 Lymphs.	3.				50	1,20	1,20	1,20			41							41	
0,2	1																		

Salzs. Pantop. Dosis pro g Tier in mg	Zahl der Versuche	Drehreflex fehlt nach	Bein nicht angezogen	Rückenlage beibeh. nach	I. Reflexsteiger. erste	I. Reflexsteiger. starke	Tetanus kurz	Tetanus lang	Reflexsteiger. stark	Reflexsteiger. schw.	Reflexsteig. verschwund.	Absolute Lähmung	Atmung steht	Atmung wieder	II. Reflexsteiger. Beginn	II. Reflexsteiger. Tetanus	Beine aufgez. stark	Beine aufgez. schw.	Reflexsteig. verschwund.	Absolut schl. Lähmung	Rückenlage nicht ertrag.	Drehreflex	Normal	Exit. letalis
0,25	1	20	20	20	15						70	70	60	48		24,00	96,00		120		96,00	96,00	120	
0,45	1	15	15	15	15	20	25	25		50	60	60	30		24	48		96,00	120	120				144
0,5	2 1.	15	15	15	15		25	30		50	60	60	30	48 bis 72,00		48			72	72				120
	2.	10	10	10	15	16	18	20		40	60	60	20											96
0,75	1	8	8	10	12	15	18	20		40	50	50	40											72
1,0	2 1.							40		1,20	2,20	2,20	40											72
	2.				10		20	22			40	40	40											48

die aber erst viele Stunden nach der Reflexsteigerung hervortreten, welch letztere die Hypnose überdauert.

Es tritt dies auch bei 0,6 mg noch sehr deutlich hervor; auch hier tritt die absolute schlaffe Lähmung erst bei den tödlichen Gaben von 0,7—0,8 mg p. g auf.

Es tritt mithin die narkotische Wirkung bei der Esculenta, trotz der stärker ausgebildeten Reflexsteigerung, auch schon bei etwas kleineren Dosen als bei Temp. d. h. bei 0,45 mg p. g hervor.

Wir stellten nun mit salzsaurem Pantopon weitere Versuchsreihen an, und zwar verfügen wir hier sowohl über Versuche mit Sommer- sowie mit Winterfröschen, beide mit R.-Temp. angestellt, so daß sie gleichzeitig die Möglichkeit bieten, einen gewissen Einblick zu gewinnen, wie sich der Unterschied in der Wirkung des Morphins und Pantopons bei Sommer- und Winterfröschen etwa gestaltet.

Es sei bemerkt, daß während bei den Versuchen der Tabelle I, II und III stets die Dosis verteilt in drei Lymphsäcke injiziert wurde, (wir werden später noch besonders auf den Grund dieses Verfahrens zurückkommen) dies bei den Versuchen der Tabelle IV nur bei der Gabe von 0,15 mg p. g geschah. Folglich kann nur der dritte Versuch bei dieser Dosis, bei welchem in alle drei Lymphsäcke injiziert wurde, in unmittelbaren Vergleich mit Tabelle III gestellt werden. Da nun die Sommerfrösche bei 0,1 mg p. g Lähmung und Reflexsteigerung zeigten, bei 0,15 mg es schon zum Tetanus kam, während die Winterfrösche bei 0,15 mg p. g nur Reflexsteigerung ohne Tetanus zeigten und Rückenlage nicht ertragen wurde, so deutet dies auf eine geringere Empfindlichkeit der Winterfrösche hin, welche die Dose um etwa 0,1 mg nach oben verschiebt.

Sehen wir uns nun die Wirkung des Pantopons, wie sie Tabelle III ergibt, an, so tritt sofort hervor, daß die Wirksamkeit desselben eine ganz erheblich gesteigerte ist gegenüber der des Morphins. Sehen wir hier doch bereits die ersten Erscheinungen der Narkose, wie auch die Reflexsteigerung bei Gaben von 0,1 mg p. g. hervortreten; dabei beginnt die Reflexsteigerung vor der Hypnose und überdauert dieselbe. Erst die Gabe von 0,075 mg p. g erwies sich als wirklich wirkungslos. Schon bei 0,15 mg p. g tritt der überwiegende Einfluß der Reflexsphäre, der hier sogar schon gelegentlich zu Tetanus führt, klar hervor. Auch hier tritt die Reflexsteigerung vor der narkotischen Wirkung ein und überdauert dieselbe.

Erst mit der bei 0,3 mg p. g. eintretenden tödlichen Wirkung tritt die Narkose gelegentlich früher als die Reflexsteigerung auf, gelegentlich auch gleichzeitig mit ihr und geht dann mit dem Erlöschen

der Reflexe in allgemeine schlaffe Lähmung oder Tod über, der zu meist innerhalb 24 Stunden erfolgt.

Bei Gaben von 0,2 mg p. g an tritt in der Regel schon innerhalb der ersten halben Stunde Tetanus auf. Meist schon etwas früher erlischt die Atmung, die bei 0,15 mg und 0,2 mg p. g. bei einigen Versuchen nach einigen Stunden wieder einsetzt, während sie von 0,3 mg. p. g an dauernd bis zum Tode sistiert.

Die im vorstehenden gegebenen Zahlen beziehen sich alle auf salzsaures Pantopon. Stellen wir nun die Ergebnisse der Tabelle I und III in Vergleich zu einander, so ergibt sich, daß sowohl die eben wirksame tödliche Gabe bei dem Pantopon um das mehrfache kleiner als die des Morphins ist, und daß bei dem Pantopon die Wirkung auf die Reflexsphäre ganz erheblich stärker hervortritt, sowohl hinsichtlich der sie bewirkenden kleinsten Gaben, als auch hinsichtlich des zeitlichen Eintritts und der Dauer im Vergleich mit der narkotischen Wirkung. Es dürfte dies aus der am Schluß p. 289 gegebenen Zusammenstellung der wichtigsten Zahlen noch deutlicher hervorgehen.

Wie man aus dieser Zusammenstellung ersieht, tritt der quantitative Unterschied, selbst wenn man den Gesamtalkaloidgehalt des Pantopons als Morphin rechnet, noch sehr stark hervor; rechnen wir aber nur das im Pantopon wirklich enthaltene Morphin, so wird der Wirkungsunterschied noch weit bedeutender und beträgt die Hälfte.

Nachdem durch diese Versuche die Wirkungsunterschiede zwischen dem Morphin und Pantopon einigermaßen klarzustellen gelungen war, mußte es nun von Interesse sein zu sehen, wie sich das, seiner Menge nach im Opium und deshalb auch im Pantopon neben dem Morphin hinsichtlich der Wirkung vor allem in Frage kommende Narkotin in seinem Wirkungsbilde darstelle.

Es gehört das Narkotin bekanntlich zu denjenigen Opium-Alkaloiden, welche wegen ihres schwachen basischen Charakters Schwierigkeiten für die Applikation bieten, da ihre löslichen Salze bereits sauer reagieren. Schon v. Schröder[1]) hat bei seinen Versuchen das Störende dieses Verhaltens empfunden und zur Sicherheit kontrolliert, ob nicht die Salzsäure, mit welcher er sein Narkotin löste, mit bei den Versuchen sich geltend machte, was indessen nicht der Fall zu sein schien.

Nach seinen Versuchen liegt die kleinste wirksame Gabe für den Frosch bei c. 1 mg p. g Frosch, die tödliche Gabe bei 1,5—2,0 mg p. g Frosch. Das Gleiche fand Baxt[1]) hinsichtlich der eben wirksamen Dosis.

1) l. c.

Tabelle V.

Unterschiede in der Wirkung des Narkotin. hydrochl. bei einer Gabe von 0,8 mg pro g Rana temporaria (Sommerfrösche) 30 g schwer, als 3,75 proz. Lösung zu 0,65 ccm injiziert in 1, 2 oder 3 Lymphsäcke.

	Zeit nach der Injektion nach Min.	Drehreflex	Rückenlage nicht mehr ertragen wird	Atmung	Reflexsteigerung a) b. Berührung	Reflexsteigerung a) bei Klopfen	Narkose Lähmung	Bein angezog.	Conj.-ctiv-refl.
1. in d. l. Seitenlymphsack	2—2½	+=vorhand.	wird beibeh. =+	unregelmäßig verlangsamt, oft Stillstand	—	—	spont. Bew.	nicht angezog. (Reiz +)	+
2. ½ in d. l. Seitenlymphs. ½ in d. Bauchlymphsack	1—1½	+	+	unregelmäßig verlangsamt, oft Stillstand	—	—	spont. Bew. sehr spärlich	nicht angezog.	+
3. ⅓ in d. l. Seitenlymphs. ⅓ in d. r. Seitenlymphs. ⅓ in d. Bauchlymphsack	½—1	+	+	unregelmäßig verlangsamt, oft Stillstand	—	—	keine spont. Bewegung	„	+
1.	½—1	+	+	s. o.	—	—	s. o.	s. o.	+
2.	7	undeutlich	+	Stillstand nur bei Reiz +	erste Reflexst. +	—	keine spont. Bewegung	nicht angezog.	+
3.	5	— = nicht mehr vorh	+	Stillstand nur bei Reiz +	erste Reflexst. +	—	keine spont. Bewegung	„	+
1.	10	—	+	s. o.	s. o.	—	s. o.	s. o.	+
2.	11—12	—	+	Stillstand nur bei Reiz +	mittel	eben wahrnehmbar	keine spont. Bewegung	nicht angezog.	

Tabelle V. (Fortsetzung.)

3.	8 - 9	—	+	Stillstand nur bei Reiz +	mittel	eben wahrnehmbar	keine spont. Bewegung	nicht angez.	+
1.	30	+	+	normal	—	—	spont. Bew.	„	+
2.	30—35	—	+	Stillstand nur bei Reiz	starke Reflexst. bis Tetanus	starke Reflexst. bis Tetanus	—	nicht zu kontr.	+
3.	30	—	+	Stillstand nur bei Reiz	starke Reflexst. bis Tetanus	starke Reflexst. bis Tetanus	—	„	+
1.	40—45	+	+	normal	—	—	spont. Bew.	nicht angez.	+
2.	40—45	—	+	Stillstand bei Reiz +	mittel kein Tet. mehr	mittel kein Tet. mehr	—	„	+
3.	40—45	—	+	Stillstand bei Reiz +	mittel kein Tet. mehr	mittel kein Tet. mehr	—	„	—
1.	55—60	+	ab u. zu glückt, Versuch umzukehren	normal	—	—	spont Bew.	angezogen	+
2.	55—60	—	+	Stillstand bei Reiz +	ganz schwache isol. Zuckung	ganz schwache isol. Zuckung	—	nicht angez.	+
3.	55—60	—	+	Stillstand bei Reiz +	ganz schwache isol. Zuckung	ganz schwache isol. Zuckung	—	„	+
1.	1¾ Std.	+	wird b. 4.—5. Vers. beibeh.	Stillstand absol.	—	—	spont. Bew.	angezogen	+
2.	1¾ Std.	—	+	„	—	—	abs. schlaffe Lähmung	nicht angez.	—
3.	1¾ Std.	—	+	„	—	—	abs. schlaffe Lähmung	„	—
1.	24 Std.	+	—	normal	—	—	spont. Bew.	angezogen	+
2.	24 Std.	+	ab und zu sekundenlang beibehalten	„	—	—	„ etwas schlaff ?	„	+
3.	24 Std.	tot, festgestellt durch elektr. Prüfung.							

Bei Versuchen, welche wir mit dem Narkotinum-hydrochloricum-Merck anstellten, das gleichfalls eine saure Reaktion seiner Lösung zeigte, ergab sich nun, daß nach einem Tage sich in dem Lymphsack der Frösche, welche etwas größere Gaben erhalten hatten, das freie Alkaloid als weißer Niederschlag fand. Wir konnten uns auch überzeugen, daß, wenn wir die Lösung des Salzes frischem Blutserum zusetzten, sofort ein starker Niederschlag, bestehend aus freiem Narkotin, entstand.

Prof. Jacobj machte mich nun darauf aufmerksam, daß unter diesen Umständen beim Einbringen der Salzlösungen des Narkotins in die Lymphsäcke des Frosches nur ein kleiner Teil des Alkaloids jeweils zur Resorption gelangen konnte, und daß der Ausfall der Wirkung sehr wesentlich unter solchen Umständen von der Größe der resorbierenden Fläche abhängen werde.

Von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß in diesem Falle bei Anwendung der gleichen Dosis die Wirkung eine beträchtliche Verschiedenheit aufweisen müsse, je nachdem man die betreffende Menge auf 1 oder 2 oder 3 Lymphsäcke verteilt dem Tiere beibrachte, empfahl mir deshalb Prof. Jacobj, eine Versuchsreihe in dieser Weise anzustellen, deren Ergebnisse in der vorstehenden Tabelle wiedergegeben sind, und welche zeigt, daß die gemachte Annahme durchaus zutreffend war.

Wie man aus der späteren Tabelle VI ersieht, war für die Versuche der Tabelle V diejenige Dosis, welche bei Injektion in 3 Lymphsäcke gerade sicher tödlich wirkt, d. h. die Gabe von 0,8 mg p. g gewählt. Vergleicht man nun den Verlauf der Wirkung nach Injektion in 1 Lymphsack mit dem nach Injektion in 3 Lymphsäcke, wobei der Unterschied am eklatantesten sich zeigt, so sieht man zunächst, wie das ja auch nicht anders nach unserer Voraussetzung zu erwarten war, daß das Auftreten der ersten Symptome der Wirkung (abgesehen vom Schwinden des Drehreflexes, der bei dem in einen Lymphsack injizierten Frosche überhaupt nicht auftritt), also die Beibehaltung der Rückenlage, das Unregelmäßigwerden der Atmung, bei allen drei Tieren ziemlich gleich schnell in den ersten Minuten eintreten. Während aber bei Frosch I, bei dem die Injektion nur in 1 Lymphsack erfolgte, sich schon nach 40 Minuten das Tier, wenn auch ungeschickt, nach 1 3/4 Stunde fast normal wieder aus der Rückenlage umzudrehen vermag, und die Unregelmäßigkeit der Atmung schon nach 30 Minuten der normalen wieder Platz gemacht hat, die ausgestreckten Beine nur zwischen der ersten halben und dreiviertel Stunde nicht angezogen wurden und keine Reflexsteigerung oder schwere

Lähmungserscheinung hervortrat, sehen wir bei den beiden, in 2 und 3 Lymphsäcke injizierten Fröschen, die Atemlähmung vollständig eintreten, Reflexsteigerung bis zum Tetanus sich ausbilden und in schlaffe Lähmung übergehen. Während diese Erscheinungen bei Injektionen in 2 Lymphsäcke aber zum Teil bereits im Verlauf von 2 Stunden wieder schwinden und das Tier nach 24 Stunden wieder normal ist, geht bei Injektion in 3 Lymphsäcke diese Lähmung in 24 Stunden in den Tod über.

Es lehrt also dieser Versuch, von welcher außerordentlichen Bedeutung, zumal bei schwer resorbierbaren Substanzen, die Art der Applikation mit Rücksicht auf die Größe der resorbierenden Flächen ist, und welche Täuschungen und Widersprüche hinsichtlich der Wirksamkeit solcher schwer löslicher und resorbierbarer Substanzen entstehen können und müssen, wenn auf die Größe der resorbierenden Flächen nicht Rücksicht genommen wird. Man darf deshalb wohl auch die niedrigeren Werte, welche Issekutz[1]) bei ihren in (Kolloswar) Klausenburg mit ungarischen Riesenfröschen angestellten Versuchen fand, wesentlich mit auf die günstigen Resorptionsbedingungen, welche die großen Lymphsäcke dieser Tiere boten, zurückführen.

Je leichter resorbierbar, je löslicher und in alkalischer Lösung haltbarer die Lösungen solcher Alkaloidsalze sind, umso weniger werden diese Störungen der Resorption in Frage kommen. Das lehrte uns auch ein mit Morphin angestellter Versuch, bei welchem zwar ein geringer Wirkungsunterschied im ersten Verlauf, bis alles Morphin resorbiert war, hervortrat, aber doch keine annähernd derartigen Verschiedenheiten des Verlaufes, wie wir sie hier konstatiert haben.

Versuche, welche Herr Dr. Walbaum, der Assistent des Instituts, später an Warmblütern, Katzen, in dieser Richtung anstellte, lehrten, daß in gleicher Weise wie beim Frosch die Verteilung der Dosis auf mehrere Lymphsäcke, so auch hier die Verteilung auf mehrere Injektionsstellen in gleicher Weise die Wirkung verstärkte und den Wirkungsverlauf zu ändern vermochte, ebenfalls infolge der verschiedenen größeren oder kleineren, in gleicher Zeit zur Resorption gelangenden Mengen der wirksamen Substanz. Es mögen dies die beiden folgenden Protokolle zeigen, welche mir Herr Dr. Walbaum in dankenswerter Weise zur Verfügung stellte.

---

1) Pflügers Arch. Bd. 145, p. 415 ff.

Zwei Protokolle von Dr. Walbaum an Katzen mit Narkotin.

Versuch I.

19. VII. 12. Gefleckte Katze (2000 g).

6,15 Uhr, Inj. von 0,2 g Narkotin hydrochl. subkutan in 1 Inj. in der r. Seite (0,1 g pro kg) 1 ccm.

6,35 Uhr, sitzt in Hockstellung ruhig auf einem Fleck.

6,45 Uhr, geht ein paar Schritte, um sich gleich darauf wieder hinzusetzen.

7 Uhr, unverändert.

7,10 Uhr, Kleinerwerden der Augen.

7,30 Uhr, unverändert.

7,35 Uhr, folgt den Bewegungen eines eingetretenen Hundes scheinbar mit Interesse. Augen größer, aber zuweilen enger werdend.

8 Uhr, unverändert, normal.

Versuch II.

19. VII. 12. Braunweiße Katze (2800 g).

6,25 Uhr, Subkutaninjektion von 0,28 g Narkotin hydrochl. an vier verschiedenen Stellen in 2,8 ccm (d. h. 0,1 g p. K.) Tier vorher gewärmt und frottiert. Nach der Injektion an den Injektionsstellen mehrere Minuten gut eingerieben.

6,38 Uhr, Augen werden kleiner, zuweilen geschlossen, nur bei zufälligen Geräuschen ganz geöffnet, dann das Tier wie erstaunt um sich blickend. In halb liegender Stellung.

6,45 Uhr, richtet sich langsam auf und schaut um sich. Häufiges Schließen der Augen. Bleibt in aufrecht sitzender Stellung.

7 Uhr, wenn kein Geräusch, Augen meist geschlossen, bei Geräuschen etwas geöffnet. Macht durchaus den Eindruck leichter Narkose, resp. großer Müdigkeit.

7,10 Uhr, schläft, erwacht jedoch beim geringsten Geräusch.

7,30 Uhr, miaut fortwährend, schläfrig, macht aber z. Z. etwas unruhigen Eindruck. Läßt gleich darauf harten Kot, danach still, aber Augen etwas weniger häufig geschlossen.

7,35 Uhr, folgt den Bewegungen eines hereingekommenen Hundes scheinbar mit Interesse. Gleich darauf Augen wieder klein, zeitweilig geschlossen.

8 Uhr, schläft.

Wie man sieht, ist dieselbe Gabe, welche auf mehrere Injektionsstellen verteilt, eine deutlich narkotische Wirkung entfaltet, bei Injektion an nur einer Stelle völlig wirkungslos. Daß somit bei subkutaner ja selbst bei intravenöser Injektion die Wirkungsentfaltung solcher schwer löslicher und sauer reagierender Alkaloidsalze einen protrahierten Verlauf zeigen wird, erscheint selbstverständlich und wird zu Wirkungsdifferenzen bei Vergleich verschiedener Alkaloide führen, welche nicht von der verschiedenen

Tabelle .

Wirkungsbild des Narcotinum hydrochloricum an Rana temporaria (Sommerfrösche)
Injektion in drei Lymphsäcke.
0,2, 0,3, 0,4, 0,5 mg pro g waren völlig wirkungslos.

Narcotinum hydrochlor. Dosis pro g	Zahl d. Vers.		Drehreflex	Bein nicht angezogen	Rückenlage beibehalten	erste Reflexsteig.	spont. Bew. ausführend	Tetan.	Atmung unregelmäßig	Atmung steht	Reflexsteig. ohne Tetanus	Atmung tritt ein in Bauchlage	Atmung tritt ein in Rückenlage	Vollständige Bewegungslosigkeit	Rückenlage nicht beibehalten	Drehreflex vorhanden	Reflexsteig. verschwund. normal	Exitus let. elektrisch nicht reizbar
0,6 mg	5	1	3	3	3	5	20		20			3,20	16		?	?	96	
		2	1—2	1—2	1–2	5	5—10		10			2,00	16		3,00	3,00	72	
		3	2	2	2	5—10	15		20			2,00	16		3,00	3,00	72	
		4	1—2	1–2	1—2	5–10	10		10			2,00	17		3,15	2,00	96	
		5	2	2	2	5	5—10		10 - 15			2,30—3	24		2,00	1,30	96	
0,7 mg	5	1	3	3	3	8	15	2,10	20	3,10	2 40			21,00				48
		2	1—2	1—2	1–2	5	15		5			2,00	18		24	18	96	
		3	2	2	2	5—8	15– 20		5– 8			2,00	18		24	18	96	
		4	2	2	2	5	15		5			2,00	17		17	17	96	
		5	2	2	2	5	15—20		5—10			2,15	17		24	17	96	
0,8 mg	4	1	½—1	½—1	½—1	5	5	30	½—1	1,45	40			1,45				24
		2	1	1	1	5	5	35	2	1,55	40—50			2,00				24
		3	2	2	2	5	5	25—30	5	2,20	1,10			3,00				48
		4	½—1	½—1	½—1	4—5	4–5	20	4–5	20	1,30			2,30—3				24

Wirksamkeit der Substanzen an sich, sondern nur von den Bedingungen ihres verschiedenen Wirksamwerdens abhängen. Im Hinblick auf diese Erfahrungen haben wir denn auch bei allen späteren Froschversuchen stets die Injektionen in 3 Lymphsäcke bevorzugt und vor allem bei den in der vorstehenden Tabelle VI wiedergegebenen Narkotinversuchen diesen Injektionsmodus gewählt.

Wie man aus dieser Tabelle ersieht, erweisen sich zunächst Gaben bis 0,5 mg p. g als durchaus wirkungslos. Erst Gaben von 0,6 und 0,7 mg p. g führen zu den Erscheinungen der Lähmung, d. h. vor Ausschaltung des Drehreflexes, nicht mehr Anziehen der Beine, unregelmäßig aussetzende Atmung und schließlich Ertragen der Rückenlage, sowie auch zu erhöhter Reflexerregbarkeit. Indessen nur bei einem einzigen unter den 10 Versuchstieren kam es zum Tetanus. Der Verlauf ist bei 0,6 und 0,7 mg p. g auch zeitlich nahezu der gleiche und führte nur in dem einen, mit Tetanus einhergehenden Fall zum Tode. Dahingegen sind alle Fälle mit 0,8 mg p. g tödlich und führen zum Tetanus, verlaufen zeitlich aber hinsichtlich des Eintritts der sonstigen Erscheinungen ebenso wie bei 0,6 und bei 0,7 mg p. g.

Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß auch dieser anfänglich gleiche Verlauf bei den verschieden großen Dosen als eine Folge der eigenartigen Resorptionsbedingungen, wie sie bei dem Narkotin nun einmal in Frage kommen, zu betrachten ist.

Wenn wir nun auf Grund unserer Versuche die tödliche Dosis beim Frosch zu 0,8 mg p. g ansetzen müssen und Issekutz sogar die noch kleinere Gabe von 0,5—0,6 mg p. g als tödliche Gabe findet, gegenüber v. Schröder, welcher für das Narkotin die die tödliche Gabe am Frosch zu 2,0 mg p. g fand, so hängt auch dies von den Bedingungen der Resorption ab. Wir werden dementsprechend erwarten dürfen, daß, wenn sich das Narkotin in leicht löslichere, resorbierbare Form bringen läßt oder ließe, auch wohl eine noch größere Wirksamkeit desselben hervortreten dürfte, als wir hier feststellten. Aus diesen eigenartigen Verhältnissen der Resorption erklären sich aber vielleicht auch manche Erscheinungen in den von Straub[1]) und seinem Schüler Caesar gemachten Beobachtungen, zumal sie das Narkotin als nahezu wirkungslos[1]) machen.

Nach diesen von uns mit dem Narkotin gemachten Erfahrungen mußte es von Interesse sein zu sehen, ob nicht doch auch dem

1) Caesar, Biochem. Zeitschrift **42**, 1912 p. 316. — Straub, ebenda **41**, p. 419.

Narcein, das von den meisten Untersuchern als wirkungslos bezeichnet wird, mit Ausnahme Claude Bernards, der es als das narkotisch wirksamste der Opiumalkaloide ansieht, eine Wirkung bei günstigen Resorptionsbedingungen zukomme.

Bei dem Narcein liegen allerdings die Verhältnisse hinsichtlich des basischen Charakters und der Salzbildung noch eigenartiger als bei dem Narkotin, denn im Grunde genommen kann man das Narcein als eine Säure ansehen, da es eine COOH-Gruppe enthält, die es befähigt, mit Alkalien lösliche Salze zu bilden und außerdem noch eine Anhydritgruppe (Lactongruppe) enthält, welche diese seine Bindungsfähigkeit für Alkalien noch zu steigern vermag, sodaß es gelingt, sowohl ein als drei Atome Natrium an das Narcein-Molecül anzulagern. Beide Verbindungen wurden von uns hergestellt und an Fröschen geprüft. Wir sind bis zu Gaben von 1,5 mg p. g hinaufgegangen; dieselben erwiesen sich aber als durchaus unwirksam.

Es kann diese Unwirksamkeit auch kaum auffallen, da wir ja wissen, daß meist die COOH-Gruppen, d. h. der Säurecharakter, die spezifische Wirkung des Molecüls herabsetzt und in der Salzform die Wirkung eventuell noch weiter abgeschwächt wird.

Obgleich es nun fraglich erscheint, ob man das Narcein zu den Opiumalkaloiden rechnen kann und darf, und ob es nicht, als Säure mit den wirklichen Opiumalkaloiden verbunden im Opium enthalten ist, finden wir es doch in dem Pantopon mit aufgenommen, und wird es hier auch als Alkaloid angesprochen, offenbar auch deshalb, weil ihm von Claude Bernard eine spezifisch narkotische Wirkung im Sinne des Morphins zukommen soll, die aber, wie wir sahen, von uns zunächst nicht nachgewiesen werden konnte.

Es führte dies zu der Frage, ob denn jener im Opium vor allem enthaltenen eigenartigen Säure, an welche die Opiumalkaloide in der Rohdroge zum großen Teile gebunden sind, der Meconsäure, keinerlei Wirkungen zukomme, sodaß ihr Fehlen im Pantopon doch auch einen Unterschied in der Wirkung desselben gegenüber dem Opium bedingen könnte.

Während im allgemeinen der Meconsäure im Opium seit ihrem ersten Entdecker „Sertürner“ nur die Bedeutung als der die Opiumalkaloide unter Salzbildung löslich machenden Componente beigemessen wird, haben doch einzelne pharmakologische Untersuchungen gezeigt, daß sie eine gewisse spezifische Wirkung offenbar besitzt. So fand Albers[1]), daß sie an Fröschen eine narkotische Wirkung

1) Albers, Arch. f. pathol. Anat. Bd. 26 p. 248.

entfaltet und auch Muskelkrämpfe verursacht. Ähnliche Beobachtungen liegen vor von Tuschnow und Philippoff[1]), welche sie am Kaninchen per Os verfütterten. Sie konnten nur Durchfälle beobachten und schlossen, da sich weder im Harn noch in den Faeces die Säure wieder nachweisen ließ, daß sie nach der Resorption im Organismus sehr schnell verbrannt werde, und auch deshalb eine spezifische Wirkung bei ihr nicht leicht hervortrete.

Mochte hinsichtlich der freien Säure und bei der Applikation per Os diese Schlußfolgerung wohl zutreffend sein, so mußte man sich doch fragen, einerseits, ob durch ihre Bindung an Alkaloide nicht doch vielleicht nach der Resorption bei ihrer Abspaltung im Stoffwechsel, der Meconsäure, die am Frosche beobachteten Wirkungen zukommen könnten, andererseits waren aber bei der subkutanen Anwendung, die z. B. beim Narcophin Straubs in Frage kommen würde, doch ebenfalls die Möglichkeit eines Hervortretens ihrer Wirkung gegeben.

Speziell auch mit Rücksicht auf dieses letztere Präparat und die Beurteilung seiner Wirkungskomponenten mußte es deshalb von Interesse sein, die Meconsäure nochmals einer genaueren Untersuchung zu unterwerfen, umsomehr, da Straub sie offenbar, ebenso wie Tuschnow und Philippoff, pharmakologisch unwirksam, lediglich als die Salzbildung bloß vermittelnde Componente des Opiums betrachtet. Wir stellten deshalb genau ebenso, wie bei den bisherigen Substanzen hinsichtlich der Dosierung und Beobachtung eine Versuchsreihe mit Meconsäure an, bei welcher den Fröschen die Salzlösung wieder in 3 Lymphsäcke als Natronsalz, d. h. in kohlensaurem Natron neutral gelöst gegeben wurde. Die Dosen in der folgenden Tabelle p. 26—29 beziehen sich indessen auf freie Meconsäure.

Sehen wir uns nun das Ergebnis dieser Versuche an, so finden wir, daß die eben wirksame Dosis der Meconsäure etwa bei 0,4 mg p. g liegt, jedenfalls erwies sich die Gabe von 0,25 mg p. g noch als völlig wirkungslos. Die eben tödliche Gabe aber liegt zwischen 2,0 und 3,0 mg p. g.

Das Wirkungsbild gestaltete sich so, daß, je nach der Größe der Dosis etwas früher oder später eintretend, sich zunächst wenige Minuten nach der Injektion bereits Zeichen einer narkotischen Wirkung einstellten. Die Rückenlage wurde ertragen, der Drehreflex schwand; die spontanen Bewegungen verschwanden; die ausgezogenen

1) D. Arch. 1904 LI p. 183.

Tabell

Wirkungsbild der Meconsäure bei Rana temporar

Zeit nach	0,25 mg pro g	0,4 mg pro g normal	0,5 mg pro g	0,75 mg pro g	1,0 mg pro g
2 Min.	normal	Rl. — Drehreflex vorh. Atmung normal spontane Beweg. vorhanden + Bein angez. + fibrilläre Zuckungen? Conjunctival-Reflex vorhand.	Rl. — Drehr. + herabg. Atm. normal sp. Bew. + etw. schlapp Bein angez. + fibr. Z. ? Conj. +	Rl. — Dr. + undeutl. Atm. norm. sp. Bew. + Bein angez. + fibr. Z. ? Conj. +	Rl. + 1× Drehr. — Atm. normal sp. Bew. + ausfahr., ungesch. Bein angez. — (a. R. +) fib. Z in d. Geg. d. Injektionsstelle Conj. + Puls 17-16-16-16
5 Min.	normal	Rl — Dr. + herabges. Bein angez. + Atmung normal sp. Bew. normal fib. Z. + Conj. +	Rl. — Drehr. + undeutl. Bein angez. + Atmung normal sp. Bew. + norm. fib. Z. + a. Ort der Injektion Conj. +	Rl. — (schlapp) Drehr. undeutl. + Atmung normal sp. Bew. + Bein angez. + fib. Z. + a. Ort der Injektion Conj. +	Rl. + 1× Drehr. — Atmung normal sp. Bew. ganz selt. Bein angez. — (a. R. +) fib Z. weiter ausgebreitet Eindruck fortschr. Lähmung Conj. +
12 Min.	normal	Dreh. + abschw. Rl. + 3—4× Bein angez. + sp. Bew. ungesch. fibr. Z. + Atm. norm.	Drehr + undtl. Rl. + 2—4× Bein angez. + sp. Bew. + ausfahr, krampfart. Atmung normal	Drehr. —? Rl. + 1—2× Bein angez. — (unregelm.) sp. Bew. ungesch. Atmung normal	Rl. + Dr. — Atmung normal sp. B. g. selt., ung. krampfart, tet. Conj. + Puls 15-16-15-15 B. ang. — (a. R. + unregelmäßig) fib. Z. +
20 Min.	normal	Dr. + abgeschw. Rl. + 3× Bein angez. — Bew. schlapp, ungeschickt Atm. geht etwas unregelmäßig fibr. Z, +	Dr. — Rl. + 1—2× B. ang. unregelm. sp. Bew. + krampfartig Atmung normal fib. Z. an d. Injektionsstelle	Drehr. — Rl. + 1× B. ang. + (meist) sp. Bew. + Atm. normal fib. Z. + ausgebr.	Rl. + Dr. — Atm. unregelm. sp. B. g. selt., ung., krampfart. Tet. Conj. abgesch. + fib. Z. + kein Armkrampf B. ang. — (a. R. —)

Zeichenerklärung: — = nicht vorhanden, + = vorhanden, Rl + 1× = Rückenlage beim 1. Versuch beibehalten, a. R. = auf Reiz., sp. B. = spontane Bewewegungen, f. Z. = fibrilläre Zuckungen.

VII.

(Sommerfrösche). Injektion in drei Lymphsäcke.

1,3 mg pro g	1,5 mg pro g	1,6 mg pro g	2,0 mg pro g	3,0 mg pro g	3,3 mg pro g
Rl. + 2—3× Drehr. abg. + Atm. normal sp. Bew. + ausfahr., ungesch. Bein angez. — (a. R. +) fib. Z. in d. Geg. der Injektionsstelle Conj. +	Rl. + 1× Drehr. — Atm. normal sp. Bew. ausfahr., ungesch. Bein angez. — (a. R. +) fib. Z — a. Ort d. Injektion Conj. +	Rl. + 1× Drehr. —? abgeschwächt Atm. normal sp. Bew. ausf., selt. ungesch. Bein angez. — (a. R. +) fib. Z.— am Ort d. Injektion Conj. +	Rl + 1× Drehr. — Atm. norm. Bein angez. — (a. R. +) sp. Bew. + ausfahr., ungesch. P. 15-15-15-15 fibr. Z. + Conj. +	Rl. + 1× Drehr. — Atm. norm. Bein angez.— (a. R. +) sp. Bew. selt, ungeschickt Conj. + fib. Z. + a. Ort d. Injektion	Rl. + 1× Drehr. — Atm. normal Bein angez.— (a. R. +) sp. B. selten, ungeschickt Conj. + fib. Z. + a Ort d. Injektion
Rl. + 1× Drehr. — Atm. normal sp. Bew. g. selt. B. ang, (a. R g. selten nur) fibr. Z. weiter ausgebreitet Eindruck fortschr. Lähmung Conj. +	Rl. + Drehr. — Atm. normal sp. B. selten Bein angez. — (a R. selten +) fibr. Z. Conj. + fortschr. Lähm.	Rl. + Drehr. — Atm. normal sp. Bew. selten Bein angez. — (a. R. +) fibr. Z. + Conj. + fortschreitende Lähmung	Rl. + 1× Drehr. — Conj. + undtl. Atm. unregelm. sp. B. ungesch., krampfartig fib. Z. +, Bein angez. — (a. R. +) Eindr. fortschr. Lähmung	Rl. + Drehr. undtl. Conj. + undtl. Atm. unreg. sp. B. selt. ung. krampfartig fib. Z. + Bein angez.— (a. R. unreg.) fortschreit. Lähmung	Rl. + Drehr. — Conj. + undtl. Atm. unreg. sp. Bew, selt. krampfart. fib. Z. + Bein ang. — (a. R. unreg. fortschreit. Lähmung
Rl. + Dr. — Atm. normal sp. B. g. selt ung. krampfart., tet. Conj. abgesch. + Bein angez. — (a. R. —) fibr. Z. +	Rl. + Dr. — Atm. normal sp. B. krampfart. Conj. +? Bein angez. — (a. R. —) fib. Z überall +	Rl. + Dr. — Atm. normal sp. B. krampfart. Conj. abgeschwächt + Bein angez. — (a. R. —) fib. Z. überall +	dasselbe, etwas weiter fortgeschritten P. 10-11-11-10	dasselbe fortschreit. Armkrampf Pikrotoxinbuckel	dasselbe fortschreit. Armkrampf Pikrotoxinbuckel
Rl. + Dr. — Atm. normal sp. B g. selt., ungesch., krampfartig, tet. Conj. — fib. Z. st. überall Armkrampf — B. ang. —(a. R.—)	Rl. + Dr. — Atm. unregelm. sp. B. krampfartig Conj. — fib. Z. + + Armkrampf +	Rl. + Dr. — Atm. unregelm. sp. B. krampfartig Conj. — fibr. Z. + + Armkrampf +	Rl. + Dr. — Atmung — sp. B. krampfart. Streckung fib. Z. + + k. Armkrampf B. ang.—(a. R.—) P. 10-10-10-10	Rl. + Dr. — Atmung — sp. B. krampfart. Streck. fib. Z. + + Armkrampf Pikrotoxinbuckel	Rl. + Dr. — Atmung — sp. B. krampfart. Streck. fibr. Z + + Armkrampf Pikrotoxinbuckel

Dr. = Drehreflex, Conj. = Conjunktivalreflex,
B. ang. (oder Bein) = Beine angezogen. abg. = abgeschwächt,
usf. = ausfahrend, ung. = ungeschickt.

Tabelle VII

Zeit nach	0,25 mg pro g	0,4 mg pro g (normal)	0,5 mg pro g	0,75 mg pro g	1,0 mg pro g
30—40 M.	normal	Rl. + 3 > Atmung zeitw. unregelmäßig fibr. Z. + Drehr. undeutl. Bein angez. — (a. R. +) sp. Bew. selten, ungeschickt, schlapp	Rl. + 1 > Atmung normal fib. Z. + Dr. —, Conj. + Bein angez. — (a. R. +) sp. Bew. selten, krampfhaft	Rl. + Dr. — Atmung normal fib. Z. + Conj. + Bein angez. — spont. Bew. oft krampfhafte Streckung	Rl. + Dr. — Atmg. unregelm. fib. Z. überall Conj. — Puls 15-15-14-14 Bein — (a.R. ganz selten + sp. Bew. — Eindruck tiefer Lähmung
1 Std.	normal	Drehr. undeutl. Rl. + 4 > Bein angez. — (nicht regelmäß) fib. Z. ganz schw., selten 2 Std. zieml. norm. fib. Z. g. schwach 3 Std. zieml. norm. fib. Z nicht deutlich	dasselbe 3 Std. Dr. undtl. Atmung + fib. Z. + (überall) sp. Bew. selt., ungesch., krampfh. Armkrampf —	Rl. + Drehr. — Atmung normal fib. Z. + sp. Bew. selt., ungesch., krampfh. keine vollständ. Apathie*) und Lähmung Armkr. gering	Rl. + Drehr. — Atm. — unreg. fibr. Z. + + Conj. — Armkrampf + ganz selten sp. krampfartige Streckungen Bein — Apathie
24 Std.	norm. entl.	normal entl.	I. Vers. normal entl. II. Vers. normal entl.	etwas schlapp Rl. + 4 > Dr. + undeutl.	etwas schl. Bew. Rl. + 2—4 > B. ang. + nicht reg. sp. Bew. + Atmung normal Puls 18-18-18-19 Drehr. undeutl. fibr. Z. —
48 Std.				normal entl.	Puls 14-14-14-15 immer noch etw. schlapp Rl. — Drehr. + sp. B. + Bein +
72 Std.					normal entl.

*) Apathie soll völlig schlaffe Lähmung bedeuten.

(Fortsetzung).

1,3 mg pro g	1,5 mg pro g	1,6 mg pro g	2,0 mg pro g	3,0 mg pro g	3,3 mg pro g
Rl. + Dr. — Atmung zieml. regelmäßig fibr. Z. + Conj. — Bein — sp. Bew. — Eindr. tiefer Lähmung	Rl. + Dr. — Atm. unregelm. fibr. Z. + + Conj. — Bein — sp. Bew. — Armkrampf +	Rl. + Dr. — Atm. unregelm fibr. Z. + + Conj. — Bein — sp. B. +, ganz s. krampfart. Armkrampf +	Rl. + Dr. — Atmung — fibr. Z. + + Conj. — Bein — sp. B. —, ganz s. krampfartig nach 35-40 Min. Herzstillstand in Systole	dasselbe nach 45 Min. Herzstillst. in Systole	dasselbe
Rl. + Drehr. — Atmung — fibr. Z. + + Conj. — Armkrampf + ganz selten sp krampfartige Streckungen Bein — Apathie	Fortschreiten bis z. völligen Apathie und Lähmung nach 2 Stunden Atmung — Armkrampf +	Fortschreiten bis z. völligen Apathie und Lähmung schlaff, Lähmung Armkrampf +	völlige Apathie und Lähmung Armkrampf + sp. Bew. —	völlig schlaff u. Lähmung Armkr. — sp. Bew. —	völl. Apathie u. Lähmung Armkr. +
schlapp Rl. + 2× Bein angez. — (a. R. +) sp. Bew. + Drehr. undeutl	sp.B. + schlapp Rl. + (4—5×) Drehr. + ab- geschwächt fibr. Z. — Atm. normal	schlapp Rl. + 3—4× Drehr. undeutl. Bein meist an- gezogen +	I. Ver. sp. B. schlapp, nicht tkrampfh. Rl. + 3× Drehr. + Atm. normal Bein angez. — fibr. Z. + + P. 15-16-16-16	I. Vers. tot, eletr. nicht reizbar II. Vers. (Reizvers. n. Eröffnung d. Bauchhöhle) n. 24 Std. tot, elektr. ō reizb.	tot, elektr. nicht reizbar Sektion: natürlich
II.V. normal immer n. etwas schlapp Rl. + 4× Dr. + sp. B. + Bein +	normal entl.	normal entl.	P. 14-15-15-15 normales Verh entl. II. V. n. 24 Std tot, elektr. nich mehr reizbar.		
normal entl.			III. V. n. 24 St. n. etw. schlapp n. 48 Std. dito, n. 72 St. norm. entl.		

Beine wurden nicht mehr angezogen; der Konjunctivalreflex erlosch; die Atmung wurde unregelmäßig und kam schließlich zum Stillstand, und auch ein Absinken der Herzschläge war zu konstatieren.

Alle diese Erscheinungen bilden sich bei Gaben von 1 mg und mehr in der ersten halben Stunde aus und gehen in schlaffe Lähmung über, während die stärkeren Grade der Lähmung bei kleineren Dosen erst nach mehreren Stunden auftreten oder ganz fehlen, was aber für das Wirkungsbild als besonders charakteristisch hervortritt, sind die, sich selbst nach kleinsten Gaben von 0,4 mg p. g, bereits nach 2 Minuten einstellenden fibrillären Muskelzuckungen, welche, zunächst sich auf die Nähe der Injektionsstelle beschränkend, dann bald über den ganzen Körper hin sich verbreiteten und schließlich bei größeren Gaben zu dem Bilde krampfhafter Zuckungen der Glieder, ja wirklicher klonischer Krämpfe der Extremitäten führten. Dabei zeigt das Bild des Krampfes eine gewisse Ähnlichkeit mit dem der Picrotoxin-Vergiftung, auch der Kratzreflex ist vorhanden. Besonders die vorderen Extremitäten sind am Krampf eventl. sogar tonisch beteiligt und werden über die Brust krampfhaft gekreuzt. Auch während des Fortschreitens der zentralen Lähmung halten diese Krämpfe an und beruhen, da sie auch am curarisierten Tiere auftreten, offenbar auf einer direkten Erregung der Muskelsubstanz, ähnlich wie beim Physostigmin.

Nach diesen unseren Versuchen konnte die Meconsäure als eine unwirksame und für die Beurteilung der Wirkung des Opiums gleichgültige Substanz, wenigstens bei Untersuchungen am Frosch, zunächst nicht betrachtet werden.

Es fragte sich aber, ob die am Kaltblüter mit seinem geringen Stoffwechsel, nachgewiesenen Wirkungen beim Warmblüter überhaupt in Frage kommen und nicht vielleicht doch bei ihm infolge der schnellen Zerstörung der Verbindung im Körper sich die dort beobachteten Wirkungen zu entwickeln keine Gelegenheit finden.

Um hierüber Aufschluß zu erhalten, stellte später Herr Dr. Walbaum Versuche an Kaninchen an, welche zeigten, daß auch hier Gaben von 0,5 g und 1 g subkutan oder intravenös injiziert genau zu den gleichen krampfhaften Erscheinungen führen, neben welchen Symptomen eine narkotische Beeinflussung gleichfalls vorhanden ist. Ja die Gabe von 1 g war sogar tödlich, und bei der Sektion ergab sich als bemerkenswerter Befund ein fest kontrahierter, linker Herzventrikel und eine sehr stark ausgebildete Totenstarre, verbunden mit einer bei der Sektion sofort auffallenden sehr hohen Temperatur der Muskulatur. Erscheinungen, die mit einer spezifischen Muskelwirkung

Tabelle VIII.

Wirkungsbild des meconsauren Morphins an Rana temporaria (Sommerfrösche). Injektion in drei Lymphsäcke.

NB. Die Gaben von 0,1, 0,2, 0,25, 0,3 mg pro g waren in je drei Versuchen völlig wirkungslos.

Dosis pro g		Zahl d. Vers.		Drehreflex fehlt	Bein nicht angez. nach Rückenlage beibehalten		Atmung steht	Atmung wieder	Reflexsteigerung		Tetanus		Reflexsteigerung		Reflexsteiger verschwund.	Vollständige Bewegungslosigkeit	Rückenlage nicht beibeh.	Bein angezogen +	Drehreflex +	völlig normal	Exit.letalis
Meconsaur	Morph.								erste	stark	kurz	lang	stark	schw.							
	0,35	2	1		31				4,48						49,30			44,48		49,30	
berechnet auf			2		46		2,56	8,15	4,13						24,05			5,18		24,05	
M pur	M hydrochl.																				
0,228	0,5																				
	0,4	2	1		33	33											1,26	4,44		4,44	
0.266	0,35		2	4,14	27	11	2,14	6,30	4,14						29,00		5,17	6,30	6,30	29,00	
	0,51	3	1		48	11	2,05	7,12	3,23						42,00		5,18	6,25		42,00	
0,342	0,45		2	23 1/2	28	28			3,40	23 1/2	23 1/2	23 1/2	47,00	51,00	59,00		7,12	52,00	52 00	59,00	
			3		1,07	58			7,56	23 1/2				31,00	54,00		3,35	5,09		54,00	
	0,69	3	1	25	25	14	2,10	8,18	3,17		18,00		22,00	42,00	66,00		6,22	7,25	8,18	66,00	
0,456	0,6		2	21	11	21	1,22		2,34	12,20	13,20				23,00	23,00					48,00
			3	30	24	30	1,21		3,03	5,07	11,42	12,18		28,00	32,00	32,00					96,00
	0,8	3	1	17	17	24	1,24		2.42	5,10	6,18	8,19	77,00	80,00	80,00	80,00					103,00
0,532	0,7		2	21	7	21	1,10	47,00	2,21	4,55	5,32	7,26	47,00	59,00	77,00		47,00	96,00	96,00	96,00	
			3	18	7	18	1,07		2,00	4,50	5,26	6,56			23,00	23,00					48,00
	0,92	3	1	41	10	10	1,02	56,00	2,40	5,07	7,26	8,20	56,00	66,00	70,00		56,00	56,00	70,00	70,00	
0.708	0,8		2	11	11	16	45		1,54	4,27	4,53			47,00	51,00	51,00					72,00
			3	12	12	15	1,27		2,15	4,30	5,05			47,00	51,00	51,00					72,00

der Meconsäure im besten Einklang stehen dürften, ebenso wie die von Philippoff beobachteten Durchfälle.

Hat nun die Meconsäure eine spezifische Wirkung sowohl im Sinne der Narkose wie auch als Muskelgift, so ist anzunehmen, daß sie auch in den Verbindungen mit den Opiumalkaloiden, indem sie die Salze bildet, diese ihre Wirkung geltend zu machen vermag. Es wurden deshalb noch weitere Versuche, genau in gleicher Weise wie mit dem salzsauren Morphin, jetzt über die Wirkung des meconsauren Morphins angestellt, welche in ihren Ergebnissen in der nebenstehenden Tabelle VIII zusammengestellt sich finden.

Vergleichen wir die Wirksamkeit und den Verlauf der Wirkung an der Hand eines Vergleiches unserer Ergebnisse der Tabelle I mit Tabelle VIII, so ergibt sich zunächst sofort, daß beim meconsauren Morphin die eben wirksame Dosis kleiner ist als beim salzsauren Morphin; 0,3 mg p. g statt 0,4 mg p. g beim Morphin, während die tödliche Dosis beim meconsauren Morphin 0,7 –0,8 mg p. g eher etwas größer erscheint. Durchaus klar aber zeigt sich, daß die erste Reflexsteigerung beim meconsauren Morphin zugleich mit beginnender Lähmung eintritt, während beim Morphin hydrochloricum zunächst die Hypnose alleine, wie wir sahen, auftritt. Es beruht dies aber jedenfalls auf der Muskelwirkung der Meconsäure, welche den Muskel zunächst leichter ansprechbar macht, wie wir dies ja auch bei dem ähnlich wirkenden Physostigmin bereits kennen.

Wie man sieht, macht sich also im Wirkungsbilde des meconsauren Morphins die Meconsäurecomponente zweifellos geltend und zwar im Sinne einer Verstärkung der Wirkung, die man nach der Verschiebung der eben wirksamen Gabe beim Frosch um 0,1 mg p. g auf etwa + 25 Proz. veranschlagen könnte.

Ob und in welchem Umfange die Meconsäurewirkung beim Warmblüter im Betracht kommt, muß durch weitere eingehendere Versuche an solchen erst festgestellt werden, und wird Dr. Walbaum über solche demnächst berichten. Jedenfalls scheint aber auch bei solchen Präparaten wie beim Narcophin (meconsaures Morphin-Narcotin) doch auch die Meconsäure eine Berücksichtigung zu verdienen.

Fassen wir nun zum Schluß kurz die Ergebnisse über die Wirkung der von uns untersuchten Substanzen in der folgenden Tabelle zusammen.

Tabelle IX.

Vergleich der Wirksamkeit der geprüften Substanzen.

Alle Versuche an Rana temporaria (Sommerfrösche) und stets auf drei Lymphsäcke die Dosen verteilt.

	Eben Ertragen der Rückenlage	Erste Reflexsteigerung	Eben tödl. Gabe
I. Morphin. hydrochlor., berechnet auf Morph. pur. 303 moleculargew.	0,3 mg pro g	0,34 mg pro g	0,45—0,50 mg p g
II. Meconsaur. Morphin, berechnet auf Morphin. pur.	0,26 mg pro g	0,23 mg pro g	0,45 mg pro g
III. Pantopon HCl, enth. an Morph. pur. alle Alkaloide als Morphin berechnet	0,15 mg pro g 0,075 „ „ „ 0,135 „ „ „	0,15 mg pro g 0,075 „ „ „ 0,135 „ „ „	0,3 mg pro g 0,15 „ „ „ 0,27 „ „ „
IV. Narcotin. hydrochlorfreies Narkotin. 411 Moleculargewicht	0,6 mg pro g 0,53 „ „ „	0,6 (0,7 Tet.) mg pro g 0,53 (0,616) mg pro g	0,8 mg pro g 0,7 „ „ „ (Sehröder) 1,5—2,0 mg pro g
V. Meconsäure (freie Säure) (Winterfrösche)	0,75 mg pro g	Muskelzucken 0,3 - 0,4 mg pro g	3,0 mg pro g

Am Ende der Arbeit möge es mir gestattet sein, Herrn Professor Jacobj für die Anregung zu derselben und seine liebenswürdige Unterstützung und ebenso Herrn Dr. med. Walbaum für manche Hilfeleistung und die gütige Überlassuug seiner Versuche mit Narkotin und Meconsäure am Warmblütler meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur über Pantopon.

Sahli. Über Pantopon. Therapeutische Monatshefte. Januar 1909. Nr. 1.

Rodari. Experimentell-biologische Untersuchungen über das Pantopon (Sahli). Therapeutische Monatshefte. Oktober 1909. Nr. 10.

Heimann. Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Pantopons. Münchener medizinische Wochenschrift. Februar 1910. Nr. 7.

Hallervorden. Über die Anwendung des Pantopons (Sahli). Therapie der Gegenwart. 1910. Nr. 5.

Sahli. Über Pantopon. Münchener medizinische Wochenschr. Juni 1910. Nr. 25

Brüstlein. Über die Scopolamin-Pantopon-Narkose. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. Juni 1910. Nr. 26.

Gräfenberg. Die Bedeutung des Pantopons (Sahli) für die Gynäkologie und Geburtshilfe. Deutsche mediz. Wochenschr. August 1910. Nr. 34.

Ewald. Das Pantopon (Sahli) Berliner klinische Wochenschr. August u. Oktober 1910. Nr. 35 u. 42.

Pertik. Über das Sahlische Pantopon. Deutsche mediz. Wochenschrift September 1910. Nr. 36.

Wertheimer, Rafalowich. Experimentelle Untersuchungen über die Pantoponwirkungen. Deutsche medizinische Wochenschrift. September 1910. Nr. 37.

Becker. Pantopon, ein Ersatzmittel des Opiums und seine Verwendbarkeit in der Irrenpflege. Reichsmedizinalanzeiger 1910. Nr. 18.

Haymann. Pantopon in der Psychiatrie. Münchener medizinische Wochenschrift. Oktober 1910. Nr. 43.

Jäger. Versuche zur Herabsetzung der Wehenschmerzen bei der Geburt. Zentralblatt für Gynäkologie 1910. Nr. 46.

Loewy. Über die Wirkung des Pantopons auf das Atemzentrum. Münchener medizinische Wochenschrift. November 1910. Nr. 46.

Bergien. Über die Beeinflussung von Atmung und Zirkulation durch Pantopon. Münchener medizinische Wochenschrift 1910. Nr. 46.

Doebeli. Über die Empfindlichkeit verschieden alter Tiere gegen die Opiumalkaloide. Monatsschrift für Kinderheilkunde 1910. Bd. 11, S. 397. November.

Haymann. Weitere Erfahrungen mit Pantopon. Münchener mediz. Wochenschrift Januar 1911. Nr. 2.

v. Brunn. Über Injektionsnarkose mit Pantopon-Scopolamin. Zentralblatt für Chirurgie 1911. Nr. 3 u. Beitr. z. kl. Chir. 1911. 73. III.

Deschwanden. Pantopon-Scopolamin in der Geburtshilfe. Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte 1911. Nr. 4.

Kafemann. Das Pantopon in der Rhino-Laryngo-Otologie. Medizinische Klinik. Juni 1911. Nr. 26.

Brüstlein. Über Injectionsnarkose mit Pantopon-Scopolamin. Zentralblatt für Chirurgie 1911. Nr. 10.

Zeller. Die Scopolamin-Pantoponnarkose. Münchener medizinische Wochenschrift. Juni 1911. Nr. 25.

Aulhorn. Die Verwendung des Pantopons in der Geburtshilfe. Münch. medizinische Wochenschrift 1911. Nr. 12.

Kolde. Uber Versuche mit Pantopon in der Geburtshilfe. Münchener medizinische Wochenschrift. Juni 1911. Nr. 28.

Schmid. Über die Anwendung von Pituitrin und Pantopon in der Geburtshilfe. Gynäkologische Rundschau 1911. Nr. 15.

Simon. Pantopon-Scopolamin-Injektionen als Vorbereitung zur Narkose und Anaesthesien. Münchener medizinische Wochenschrift. August 1911 Nr. 32.

Spira. Oto-Rhinologische Kasuistik. Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngorhinologie. Juni 1911. Nr. 7.

Klauber. Die Ursachen der Scopolamin-Asphyxie. Münchener medizinische Wochenschrift. Oktober 1911. Nr. 41.

Him. Kombinierte Narkose mit Pantopon-Scopolamin. Prager mediz. Wochenschrift. Dezember 1911. Nr. 49.

Fowelin. Über die Injektionsnarkose mit Pantopon-Scopolamin. Zentralblatt für Chirurgie 1911. Nr. 27.

Zahradnicky. Über die Pantopon-Scopolaminnarkose. Zentralblatt für Chirurgie 1911. Nr. 30.

Johannsen. Anwendung des Pantopon-Scopolamins bei 30 gynäkologischen Operationen. Zentralblatt für Gynäkologie 1911. Nr. 9.

Delbet und Dupont. Revue de Chirurgie. Juni 1910, S. 967.

Heinsius. Die Bedeutung der Pantopon-Scopolamin-Narkose für die gynäkologische Praxis. Berliner klinische Wochenschrift. Oktober 1911. Nr. 41.

Brunner. Vorsicht mit Scopolamin. Münchener medizinische Wochenschrift. Januar 1912. Nr. 3.

Colmers. Über Pantopon-Scopolamin-Lokalanaesthesie bei Bauchoperationen insbesondere bei der Appendektomie. Zentralblatt für Chirurgie 1912. Nr. 8.

Popper. Über einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und des Opiums auf den Darm. Deutsche medizinische Wochenschrift. Februar 1912. Nr. 7.

Zimmermann. Über einen Fall von Skopolaminvergiftung. Münchner medizinische Wochenschrift. Februar 1912. Nr. 8.

Tomaschny. Über die Anwendung des Pantopons in der Psychiatrie. Neurologisches Zentralblatt 1911. Nr. 3.

Doeblin. Pantopon in der inneren Medizin. Therapeut. Monatshefte 1911. Nr. 4.

Rodari. Klinische Erfahrungen über das Pantopon. Schweizer Rundschau für Medicin 1911. Nr. 4.

Haeni. Über die Verstärkung und Wirkung verschiedener Narkotika, speziell des Pantopons durch Scopolamin. Therapie der Gegenwart, Februar 1911.

Mitterer und Biscop. Praktische Erfahrungen mit Pantopon. Therapie der Gegenwart, August 1911. Nr. 8.

Zollinger. Über die Anwendung des Pantopons bei Typhus abdominalis. Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte 1911. Nr. 10.

Fellenberg. Die Combination von Secarcornin mit Pantopon. Centralblatt für Gynaecologie, 1911. Nr. 13.

Dornblüth. Morphiumentziehung mittels Opium und Pantopon. Deutsche medicinische Wochenschrift 1911. Nr. 15.

Eckert. Über die Pantopon-Scopolamin-Narkose. Zentralblatt für Chirurgie, 1911. Nr. 25.

Weinmann. Zur Schmerzlinderung normaler Geburten. Münchener Medicinische Wochenschrift, Dezember 1911. Nr. 50.

Winternitz. Über morphinfreies Pantopon und die Wirkung der Nebenalkaloide des Opiums beim Menschen. Münchener Medicinische Wochenschrift, April 1912. Nr. 16.

Popper und Frankl. Über die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den überlebenden Darm. Deutsche Medicin. Wochenschrift 1912. Nr. 28.